

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuur
Taotluse number	1280
Kuupäev	06.2018

1. Lühikokkuvõte taotlusest

Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 321R „Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuur“ muutmist nii, et see võimaldaks kasutada CD20 antikeha obinutuzumabi.

Krooniline lümfoidne leukeemia on kõige levinum leukeemia liik, sagedusega 4,2:100 000 aastas. Üle 80 aastate seas on sagedus >30:100 000 aastas. Haigestumise mediaan vanus on 72, umbes 10% patsientidest on alla 55 aasta vanused. Mediaan elulemus pärast diagnoosimist varieerub 18 kuu ja rohkem kui 10 aasta vahel.

Hetkel sisaldab teenus 321R „Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuur“ hinnaga 2 395,22€ järgnevaid ravikuure:

- 1) rituksimabi kombinatsioonravi fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga 1. rea ravina heas üldseisundis füüsiliselt aktiivsel patsiendil ning 2. rea keemiaravina haiguse progresseerumise korral fludarabiini mittesisaldanud 1. rea ravi järel või kui haigus on resistentne 1. rea ravile;
- 2) rituksimabi kombinatsiooni bendamustiiniga 1. rea ravina heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsiendile, kes on vanem kui 65 eluaastat või kellel on suurenenud risk infektsioonide tekkeks;
- 3) CD20 antikeha kombinatsiooni kloorambutsiiliga 1. rea ravina patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud;
- 4) rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni või CD20 antikeha monoteraapiat 2. ja enama rea ravina;
- 5) bendamustiini monoteraapiana kolmandas raviliinis eeldusel, et kahes esimeses raviliinis on kasutatud kahte erinevat monoklonaalset antikeha;
- 6) R-CHOP raviskeemi Richteri transformatsiooni korral.

Lisaks on soodusravimite loetelu kaudu kättesaadav toimeaine kloorambutsiil.

Teenuse raames võib juba kasutada CD20 antikeha, kas ofatumumabi või obinutuzumabi, kuid teenuse kaalutud hind ei kata ära obinutuzumabi maksumust.

ESMO¹ ravijuhend soovitab oluliste kaasuvate haigustega patsientidele, kes on ilma TP53 mutatsioonita kloorambutsiili ja CD20 antikeha (rituksimab, ofatumumab või obinutuzumab) kombinatsiooni.

¹ Eichhorst B et al (2015). Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v78–v84.

Obinutuzumab, rituksimab (kombinatsioonis kloorambutsiiliga)- esmavalik kaasuvate haiguste korral

Kaasuvate haigustega eelnevalt ravimata kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsientidel viidi läbi III faasi avatud randomiseeritud uuring (BO21004/CLL11)², milles patsiendid said, kas ainult kloorambutsiili, obinutuzumabi kombinatsioonis kloorambutsiiliga või rituksimabi kombinatsioonis kloorambutsiiliga. Uuringus osalesid patsiendid, kelle kaasuvate haiguste skoor oli vastavalt CIRS skaalale (Cumulative Illness Rating Scale) keskmiselt 8 ja/või kellel oli kreatiniini kliirens <70 mL/min. Kõiki ravimeid said patsiendid 6-28 päevast tsüklit. Uuringu esimeses staadiumis randomiseeriti 589 patsienti saama obinutuzumabi + kloorambutsiili, rituksimabi + kloorambutsiili või kloorambutsiili monoterapiat. Patsiendid, kellel kloorambutsiili monoterapia ajal või kuus kuud pärast seda haigus progresseerus, lülitusid ümber saama obinutuzumabi ja kloorambutsiili kombinatsiooni. Progressioonivaba elulemus oli esimese staadiumi järgselt kloorambutsiili monoterapia grupis 11,1 kuud, obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis 26,7 kuud ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis 16,3 kuud. Uuringu teises staadiumis randomiseeriti veel 193 patsienti saama obinutuzumabi koos kloorambutsiiliga või rituksimabi kloorambutsiiliga. Progressiooni vaba elulemus oli teise staadiumi järgselt obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis 26,7 kuud ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis 15,2 kuud. Raskusastmega 3 ja raskemaid kõrvaltoimeid esines obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis märkimisväärselt rohkem kui rituksimab+ kloorambutsiil grupis (70% vs 55% patsientidel). Hilisemate (2015 mai seisuga) andmete³ põhjal oli progressiooni vaba elulemuse mediaan obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis 28,7 kuud ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis 15,7 kuud. Üldise elulemuse mediaani polnud selleks hetkeks (39 kuud) veel saavutatud, obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis oli surnud 22% patsientidest ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis 28% patsientidest.

Ofatumumab (kombinatsioonis kloorambutsiiliga)- esmavalik kaasuvate haiguste korral

Kaasuvate haigustega eelnevalt ravimata kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsientidel viidi läbi III faasi avatud randomiseeritud uuring (COMPLEMENT-1)⁴, mis võrdles kloorambutsiili kombinatsiooni ofatumabiga kloorambutsiili monoterapiaga ning milles osales kokku 447 patsienti. Uuringus osalesid patsiendid, kelle kaasuvate haiguste skoor oli vastavalt CIRS-G skaalale (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) keskmiselt 9. Patsiendid said ofatumami 3-12 tsüklit (keskmiselt 6,4). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli kloorambutsiil+ofatumab grupis 22,4 kuud ning kloorambutsiil monoterapia grupis 13,1 kuud. Üldise elulemuse mediaani polnud selleks hetkeks (28,9 kuud) veel kummaski grupis saavutatud.

² Goede V et al (2014). Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med 370:1101-10.

³ Goede V et al (2015). Updated Survival Analysis from the CLL11 Study: Obinutuzumab Versus Rituximab in Chemoimmunotherapy-Treated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. ASH 57th Annual Meeting & Exposition.

⁴ Hillmen P et al (2015). Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. The Lancet 385(9980):1873-83.

Puuduvad uuringud, mis võrdleksid omavahel obinutuzumabi ja ofatumumabi.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Gazyvaro (obinutuzumab) 25mg/ml 40ml N1 hind koos käibemaksuga on [REDACTED] eurot. Ravimit Gazyvaro annustatakse 1000mg 8 infusioonina, maksimaalselt 6 ravitsükli aastas.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Teiste riikide hinnangud obinutuzumabile

Ühendkuningriik (NICE⁵)- soovib obinutuzumabi kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga kaasuvate haigustega lümfoidse leukeemiaga patsientidele, kellele pole sobilik täisdoosis fludarabiini sisaldavad raviskeemid järgmistel tingimustel:

- bendamustiin ravi ei sobi;
- tootja tagab kokkulepitud allahindluse (patsientide juurdepääsu skeem).

Järeldati, et patsiendid, kes ei talu fludarabiini täisannust jagunevad kaheks: patsiendid, kellele saab kasutada bendamustiini ja patsiendid, kellele ei saa. Viimaste korral (arvestades patsientide juurdepääsu skeemi) kasutades obinutuzumabi kombinatsioonis kloorambutsiiliga võrreldes kloorambutsiili monoteraapiaga või rituksimabi koos kloorambutsiiliga jääb kulutõhususe määr (ICER) NHS jaoks aktsepteeritavasse vahemikku (20 000-30 000£ QALY).

Austraalia (PBAC⁶)- soovib obinutuzumabi kasutamist kaasuvate haigustega kroonilise lümfoidse leukeemia patsientide raviks. Esitatud taotluses võrreldi obinutuzumabi + kloorambutsiili kulukasulikkust rituksimabi + kloorambutsiiliga. Ekspertid leidsid, et potentsiaalselt loetakse obinutuzumab raviks sobilikeks ka meditsiiniliselt terveid (medically fit) patsiente, kuna CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) skoor sisaldab subjektiivseid hinnanguid ning seeläbi hakkaks ravi saama ka osa patsiente, kellele oleks sobilik fludarabiin ravi, samas pole hetkel kaasuvate haiguste hindamiseks ka paremat skoori. Nõustuti, et progressioonivaba elulemuse osas on obinutuzumab parem kui ainult kloorambutsiil või rituksimab koos kloorambutsiiliga.

Šotimaa (SMC⁷)- soovib obinutuzumabi kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga kaasuvate haigustega eelnevalt ravimata lümfoidse leukeemiaga patsientidele, kellele pole sobilik täisdoosis fludarabiini sisaldavad raviskeemid.

Šotimaal esitati majandusmudelil võrdluseks 4 varianti:

Võrdluspreparaat	Lisakulu	Lisanduvad eluaastad	Kulutõhusus (ICER)
Kloorambutsiil	£26 868	1.06	£25 347
Ritüksimab+kloorambutsiil	£14 886	0.65	£22 901
Bendamustiin	£19 331	0.68	£28 428

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta343/resources/obinutuzumab-in-combination-with-chlorambucil-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602606162373>

⁶ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/obinutuzumab-psd-march-2015.pdf>

⁷ http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1008_14_obinutuzumab_Gazyvaro/obinutuzumab_Gazyvaro

Rituksimab+bendamustiin	£7 673	0.34	£22 568
-------------------------	--------	------	---------

Võrdluseks kloorambutsiili ning selle kombinatsiooni rituksimabiga oli esiatud uuring CLL11, millest saadi progressioonivaba elulemuse väärtused, üldine elulemus võeti uuringust CLL5, mis võrdles fludarabiini kloorambutsiiliga. Võrdlused bendamustiini ja selle kombinatsioon rituksimabiga olid tuletatud kaudsest võrdlusest. Leiti, et majandusanalüüsil on küll mitmeid puudusi, kuid pärast asjakohaste modifikaatorite rakendamist otsustati taotlus rahuldada.

Kanada (pCODR⁸)- soovib obinutuzumabi kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga kaasuvate haigustega eelnevalt ravimata lümfoidse leukeemiaga patsientidele, kellele pole sobilik täisdoosis fludarabiini sisaldavad raviskeemid. Otsus tehti, kuna obinutuzumab kombinatsioonis kloorambutsiiliga on üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse näitajate osas parem kui kloorambutsiili monoterapia ning progressioonivaba elulemuse osas parem kui rituksimabi ja kloorambutsiili kombinatsioon. Leiti, et obinutuzumab on kulutõhus.

Teiste riikide hinnangud ofatumumabile

Ühendkuningriik (NICE⁹) soovib ofatumumabi kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga kaasuvate haigustega lümfoidse leukeemiaga patsientidele, kellele pole sobilik täisdoosis fludarabiini sisaldavad raviskeemid järgmistel tingimustel:

- bendamustiin ravi ei sobi;
- tootja tagab kokkulepitud allahindluse (patsientide juurdepääsu skeem).

Kliiniliste andmete limiteeringute tõttu eeldati, et ofatumumabi kombinatsioon kloorambutsiiliga on samaväärne rituksimabi kombinatsiooniga kloorambutsiiliga ning arvestades patsientide juurdepääsu skeemiga tagatud sarnast hinda võib ka kulutõhusust pidada sarnaseks.

Austraalia (PBAC)¹⁰ soovib ofatumumabi kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga kroonilise lümfoidse leukeemia raviks. Otsus põhines kuluminimiseerimise võrdlusel rituksimabiga. Vaatamata otseste võrdlusuuringute puudumisele, loeti ravimeid samaväärseteks.

Šotimaa (SMC) soovib ofatumumabi kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga kroonilise lümfoidse leukeemia korral ravinaiivsetele patsientidele, kellele ei sobi fludarabiini ega bendamustiini sisaldavad skeemid. Esitatud majandusmudel võrdles ofatumumabi kombinatsiooni kloorambutsiiliga, viimase monoterapiaga. Otsus võttis arvesse patsientide juurdepääsu skeemi, mis tagas sobiva kulutõhususe.

⁸ <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-gazyva-cll-fn-rec.pdf>

⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta344/resources/ofatumumab-in-combination-with-chlorambucil-or-bendamustine-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602607841989>

¹⁰ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/ofatumumab-psd-11-2014.pdf>

Kanada (pCODR)¹¹ ei soovita ofatumumabi kasutamist ravinaiivsetele patsientidele kroonilise lümfoidse leukeemia raviks. Leiti, et ofatumumabi ja kloorambutsiili kombinatsiooni efektiivsus võrreldes viimase monoterapiaga on tagasihoidlik, andmed üldise elulemuse ja elukvaliteedi kohta puuduvad ning selle kasutamine pole kulutõhus.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Puuduvad uuringud, mis võrdleksid omavahel CD20 antikehasid obinutuzumabi ja ofatumumabi. Kummagi toimeainega eraldi läbi viidud uuringute põhjal on progressioonivaba elulemuse pikkus obinutuzumabiga 28,7 kuud ning ofatumumabiga 22,4 kuud, üldise elulemuse pikenemise kohta kummagi ravimi osas andmeid pole. Obinutuzumabi patsiendid said uuringus ravimit kokku 6 tsüklit (8*1000mg) ning ofatumumabi patsiendid keskmiselt 6,4 tsüklit (6,4*1000mg).

Lähtuvalt eelnevast teostas haigekassa kaudse võrdluse (arvesse ei võetud kulusid kloorambutsiilile).

$$\text{ICER/PFSYG} = (\text{■■■■} - \text{■■■■}) / (28,7 - 22,4) / 12 = \text{■■■■} \text{ €}$$

Kuna uuringud olid väga erinevad ei saa tulemusest paikapanevaid järeldusi teha.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Teenust vajavate patsientide arvu prognoosis tuleks lähtuda haigekassa statistikast teenuse 321R kasutamise kohta, mille kohaselt sai 2017 aastal teenust 133 patsienti kokku 589 korda. Teenuse kasutajate hulk on kasvanud viimase aastaga 7% ja maht 11%, arvestades sama kasvuprotsendiga oleks patsiente 2018 aastal 142 ning kasutuskordi 654.

Tabel. Teenust kasutavate patsientide hulk, teenuse maht ning kulu ravimile, juhul kui teenuse hinda arvestada obinutuzumabi hind

aasta 2019	
Patsiente	143
Maht (kordi)	657
321R kulu ofatumumabiga, €	1 573 661,23
321R kulu obinutuzumabiga, €	■■■■
Lisakulu, €	■■■■

4.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

¹¹ <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-arzerra-cll-fn-rec.pdf>

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenuse rakendustingimuste muutmine pole vajalik, need võimaldavad juba praegu taotletavat toimeainet kasutada.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuur	Taotletakse obinutuzumabi lisamist teenuse kaalutud hinda
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Praegune teenus 321R, eelkõige toimeaine ofatumumab	
Kulutõhusus	Puuduvad uuringud, mis võrdleksid omavahel CD20 antikehasid obinutuzumabi ja ofatumumabi. Kummagi toimeainega eraldi läbi viidud uuringute põhjal on progressioonivaba elulemuse pikkus obinutuzumabiga 28,7 kuud ning ofatumumabiga 22,4 kuud, üldise elulemuse pikenemise kohta kummagi ravimi osas andmeid pole. Kaudse võrdluse põhjal ICER _{PFSYG} [redacted] €	
Omaosalus	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
Vajadus	Potentsiaalsete teenust 321R kasutavate patsientide arv on 143	
Teenuse piirhind	[redacted] € praeguse 2395,22€ asemel	
Kohaldamise tingimused	Teenuse rakendustingimuste muutmine pole vajalik, need võimaldavad juba praegu taotletavat toimeainet kasutada.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Lisakulu [redacted] €	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Taotletakse kroonilise lümfoidse leukeemia kemoteraapia kuuri hinna arvestusse obinutuzumabi lisamist. Teenuse raames võib juba kasutada CD20 antikeha, kas ofatumumabi või obinutuzumabi, kuid teenuse kaalutud hind ei kata ära obinutuzumabi maksumust. Puuduvad uuringud, mis võrdleksid omavahel teenuse 321R hinda arvestatud ofatumumabi teise sama grupi ravimi obinutuzumabiga, kaudse uuringu põhjal võib eeldada obinutuzumabi mõningast paremust. Obinutuzumab maksumus on peaaegu [redacted] korda kõrgem ofatumumabi maksumusest.	